Depressão Unipolar: Tratamento

Autoria: Associação Brasileira de Psiquiatria
Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Fleck MA, Chagas MHN, Guapo VG, Brasil MA, Giribela AH, Toledo SF, Hetem LAB, Knupp DA, Ramos AM, Stein AT, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais "Paciente", "Intervenção", "Controle", "*Outcome*"). Foram utilizados como descritores: *"depressive disorder, major", "depressive disorder", "Medication Adherence", "adhrence", "Risk Factors", "recurrence", "Suicidal behavior", "Suicide ideation", "Suicidality", "Anxiety disorders", "Panic Disorder", Generalized Anxiety disorder", Post-traumatic stress disorder", "Social Anxiety Disorder", "Obsessive-compulsive disorder", "Drug therapy", "Antidepressive agents", "Antidepressants", "Lithium".* Estes descritores foram usados para cruzamentos de acordo com o tema proposto em cada tópico das perguntas P.I.C.O. Após análise desse material, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram a evidência que fundamentou a presente diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
- **A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- **B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- **C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- **D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:
Descrever, orientar e discutir a evidência sobre o tratamento medicamentoso da depressão unipolar relacionado aos seguintes aspectos: adesão e fatores de risco para recaídas, dose e duração, impacto do comportamento suicida, depressão pós-parto e comorbidade com transtornos de ansiedade.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

Introdução

O tratamento adequado de um episódio depressivo se inicia pelo diagnóstico correto e reconhecimento de eventuais condições médicas e psiquiátricas comórbidas.

Atualmente, considera-se que o objetivo do tratamento da depressão não deve ser apenas redução de sintomas (resposta ou remissão parcial) e sim resolução total do quadro, com normalização funcional (remissão completa)[1,2](D). A presença de sintomas residuais de depressão, além de representar uma forma ativa e clinicamente importante do transtorno, compromete o funcionamento social do paciente[3](A), e está associada à recorrência da síndrome completa[4](A). Quanto mais longo é o período sintomático, menor é a possibilidade de recuperação[5](B). O percentual de recuperação do paciente nos primeiros seis meses de sintomas é de 50%, caindo agudamente com o passar dos meses[6](A).

Etapas do tratamento

O planejamento do tratamento farmacológico da depressão unipolar envolve a fase aguda, de continuação e de manutenção, cada uma com objetivos específicos[7](D).

1. Fase aguda: inclui os dois a três primeiros meses e tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou idealmente sua remissão completa com o retorno ao nível de funcionamento pré-mórbido (remissão).

2. Fase de continuação: corresponde aos quatro a seis meses que seguem ao tratamento agudo e tem como objetivo manter a melhoria obtida, evitando as recaídas dentro de um mesmo episódio depressivo. Ao final da fase de continuação, o paciente que permanece com a melhora inicial é considerado recuperado do episódio índex.

3. Fase de manutenção: o objetivo da fase de manutenção é o de evitar que novos episódios ocorram (recorrência). A fase de manutenção, portanto, é recomendada naqueles pacientes com maior risco de recorrência[8](B). É o caso de pacientes com episódios prévios, história familiar de transtornos de humor, comorbidades, início tardio e episódios de difícil controle[9](D).

A dose efetiva do tratamento de continuação é a mesma do tratamento agudo. Não há estudos controlados que definam qual a melhor dose para um tratamento de continuação. Estudos observacionais mostram um benefício de continuar com a mesma dose do tratamento agudo quando comparado com reduzir a dose[8](B).

Embora esteja bem documentada a eficácia do tratamento de manutenção para subgrupos específicos de pacientes, como mencionado acima, sua duração ideal não está bem definida. Estudos controlados envolvendo pacientes com episódios depressivos recorrentes (tipicamente três nos últimos cinco anos) demonstraram que a manutenção de um medicamento antidepressivo previne a recorrência nos próximos um a cinco anos[10](D). A dose efetiva do tratamento de manutenção é a mesma do tratamento agudo[11](B).

Antidepressivos

Existe evidência contundente na literatura de que os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão aguda moderada a grave, quer melhorando os sintomas (resposta) quer eliminando-os (remissão completa)[12](A). No entanto, não há evidência de que sejam superiores a placebo nas depressões leves[13](A)[14,15](B).

Revisões sistemáticas e estudos de meta-análise sugerem que os antidepressivos comumente disponíveis têm eficácia comparável e superior ao placebo para a maioria dos pacientes vistos em cuidados primários ou em ambulatório, variando em relação ao seu perfil de efeitos colaterais e potencial de interação com outros medicamentos[16-19](A).

As estratégias utilizadas quando um paciente não responde ao tratamento com medicamento antidepressivo consistem em:

- Aumento de dose;
- Potencialização;
- Associação de antidepressivos;
- Troca de antidepressivo ou de forma de tratamento (eletroconvulsoterapia ou psicoterapia, por exemplo)[20](D).

Existe evidência limitada sobre qual estratégia seria a melhor alternativa quando não há resposta a um tratamento inicial proposto.

1. Que fatores interferem na adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com depressão maior?

A adesão aos antidepressivos apresenta fundamental importância no tratamento medicamentoso da depressão maior, na diminuição do risco precoce de recaídas e na manutenção da remissão dos sintomas. No entanto, grande parte dos pacientes interrompe

Tabela 1

Perfil de efeitos colaterais dos medicamentos antidepressivos disponÌveis no Brasil (Adaptado de Fleck et al., 2009[21](D)

	Anticolinérgico *	Sedação	Insônia	Hipotensão Postural	Náusea	Disfunção Sexual	Ganho de Peso	Específicos	Inibição de enzimas	Letalidade Superdosagem	Faixa terapêutica
TricÌclicos											
Amitriptilina	++	++	-	++	-	+	++		++	+++	75 – 250
Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+		++	++	75 – 250
Imipramina	++	+	+	++	-	+	+		++	+++	75 – 250
Nortriptilina	+	+	+	+	-	+	-		++	++	75 – 150
ISRS											
Citalopram	-	-	+	-	++	++	-		-	+	20 – 60
Escitalopram											10 – 20
Sertralina											50 – 200
Fluoxetina-	-	-	+	-	++	++	-		++	+	20 – 60
Fluvoxamina											100 – 300
Paroxetina											20 – 60
ISRNaS											
Venlafaxina	-	-	+	-	++	++	-	hipertensão	-	+	75 – 225
Desvenlafaxina	-	-	-	-	-	+	-	hipertensão	-	?	50 – 100
Duloxetina	-	-	+	-	++	++	-	-	-	?	60 – 120
Outros IR											
Maprotilina	++	++	-	-	-	+	++	convulsão	?	+++	75 – 200
Reboxetina	+	-	-	-	-	+	-		-	+	4 – 8
Antagonistas de receptor											
Trazodona	-	++	-	++	-	-	+	priapismo	?	+	100 – 400
Mianserina	+	++	-	-	-	-	-	discrasia sanguínea	?	+	30 – 90
Mirtazapina	-	++	-	-	-	-	++		-	+	15 – 45
IMAO											
Tranilcipromina	+	+	++	++	+	++	++	crise hipertensiva	?	+++	20 – 30
Agonistas Dopamina											
Bupropiona	-	-	++	-	+	-	-		-	+	150 – 300
ERS											
Tianeptina	+	+	-	-	+	-	-		?	+	25 – 37.5

++, relativamente comum ou forte; + pode ocorrer ou moderadamente forte; -, ausente ou raro/fraco; ?, desconhecido/informação insuficiente

* Sintomas anticolinérgicos incluem boca seca, suor, visão borrada, constipação e retenção urinária.

ISRS, Inibidor seletivo de recaptação da serotonina; IR. Inibidor de receptação; ERS, Estimulador de recaptação da serotonina

inadvertidamente a medicação ainda nas primeiras semanas de tratamento[22](B).

Aproximadamente quatro em cada 10 pacientes (42,4%) que iniciaram o tratamento para depressão interrompem o antidepressivo nos primeiros 30 dias. Entre aqueles que continuam o tratamento após este período, 52,1% param a medicação nos 60 dias subsequentes. Ou seja, apenas 27,6% dos pacientes mantêm o tratamento medicamentoso por mais de 90 dias[22](B).

O tratamento combinado com psicoterapia associa-se a adesão por mais de 30 dias (OR=1,82; IC 95%, 1,22-2,71). Da mesma forma, o uso de ISRS associa-se a melhor adesão ao tratamento medicamentoso quando comparado aos antidepressivos tricíclicos (OR=2,31; IC 95%, 1,13-4,71)[22](B).

Considerando a primeira prescrição médica de antidepressivos, seu uso por mais de seis meses relaciona-se com a prescrição feita pelo psiquiatra (OR=1,31; IC 95%, 1,09 - 1,57) e com a faixa etária de 30 a 45 anos (OR=1,20; IC 95%, 1,03 - 1,41)[23](B). A relação colaborativa com o médico relaciona-se com menor resistência ao tratamento com antidepressivo e, consequentemente, melhor adesão nas três primeiras semanas de tratamento ($p<0,01$)[24](B).

A adesão ao tratamento medicamentoso é essencial para o sucesso terapêutico, sendo fundamental neste processo o uso de medicações com baixo perfil de efeitos colaterais, ação colaborativa do médico e avaliação individual de cada paciente.

Recomendação

Recomenda-se o estabelecimento de relação médico-paciente de qualidade, na qual se enfatize a cooperação e a participação responsável de ambas as partes, de forma a aumentar a adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com depressão[24](B), essencial para o sucesso terapêutico.

2. Qual é a dose de manutenção do antidepressivo em pacientes que remitiram do episódio depressivo?

A ideia de se reduzir a dose do antidepressivo após a remissão do quadro agudo é tentadora, principalmente nos casos em que há efeitos adversos incômodos. Esta conduta, porém, não encontra respaldo na literatura.

O primeiro estudo a abordar esta questão[11](B) mostrou que pacientes tratados com imipramina e que tiveram suas doses diminuídas pela metade para o período de manutenção do tratamento apresentaram recaídas mais precoces (média em semanas = 74,94 - EP = 19,78) em relação ao grupo que manteve doses totais da imipramina (média em semanas = 135,17 - EP = 19,75) ($p < 0,07$). Mais recentemente, pacientes que, após a remissão do episódio depressivo com 40 mg de paroxetina, receberam a metade desta dosagem durante o período de continuação/manutenção apresentaram maior índice de recaída que aqueles pacientes mantidos com a dose de 40 mg ($\chi^2 = 5,56$, $p=0,018$)[25](B).

Estes dados reforçam o que se observa na prática cotidiana. A recomendação, então, é de que se mantenha durante as fases de continuação/manutenção do tratamento, uma vez alcançada a remissão do episódio depressivo, a dose necessária para a melhora do paciente durante a fase aguda.

Recomendação

Recomenda-se que a dose do antidepressivo nas fases de continuação e de manutenção do tratamento de pacientes com depressão unipolar seja a mesma que foi necessária para se atingir a remissão, pois a redução da mesma leva a maior índice de recaídas[25](B) e/ou recaídas mais precoces[24](B).

3. Qual é a duração mínima do tratamento medicamentoso de pacientes com depressão maior?

Após a remissão de um episódio depressivo, a manutenção do tratamento farmacológico diminui a chance de recaída/recorrência em 70% (95% IC 62-78; p<0,00001) quando comparada a interrupção do tratamento. Este efeito se mantém quer a interrupção seja precoce (1 a 2 meses) ou tardia (até 36 meses)[26](D), resultado que não nos permite afirmar que haja limite de tempo para o uso de antidepressivos. História de recorrência prévia, gravidade e grau de incapacitação funcional dos episódios, efeitos colaterais do tratamento medicamentoso e preferência do paciente devem ser levados em consideração na decisão de manter ou suspender o tratamento.

Recomendação

A duração da manutenção deve ser avaliada individualmente, caso a caso[26](D), lembrando-se que não há limite de tempo para o uso de antidepressivos.

4. Quais são os fatores de risco para recaída durante o tratamento medicamentoso de pacientes com depressão maior?

São vários os fatores de risco para recaída e recorrência no tratamento medicamentoso de depressão maior. A descontinuação do antidepressivo nos primeiros seis meses de tratamento aumenta o risco de recaída e recorrência (IC 95%; RR=1,58; 1,02 - 2,45)[27](B).

Em pacientes com depressão recorrente (pelo menos dois episódios depressivos), a não-adesão ao antidepressivo por pelo menos três meses também se relaciona a uma tendência à recorrência da depressão (p=0,064, *adjusted hazard ratio*=1,80; IC=0,97 - 3,37)[28](B).

O risco de recaída é menor na fase de continuação e na manutenção em pacientes que mantêm o uso do antidepressivo após a remissão dos sintomas (*hazard ratio*=1,73; IC 95%, 1,20 - 2,51). Neste caso, 35,2% dos pacientes do grupo em uso de antidepressivo apresentaram recaída em seis meses, enquanto 61,8% daqueles do grupo placebo recaíram no mesmo período[29](A). A cronicidade dos sintomas depressivos também se relaciona com maior possibilidade de recaída (*hazard ratio*=1,17; IC 95%, 1,04-1,33)[29](A).

Além da não-adesão, a redução da dose de manutenção do antidepressivo aumenta a chance de recaída (RR=1,62; IC 95%, 1,52 - 2,80)[30](A). Estes resultados são consistentes com os antidepressivos de diferentes classes.

Durante o tratamento medicamentoso da depressão maior, a busca da remissão completa dos sintomas deve ser sistemática, a presença de sintomas residuais associa-se a maior risco de recaída e recorrência da depressão, menores intervalos assintomáticos entre os episódios, além de maior gravidade e curso mais crônico[31](B).

Outro fator importante no risco de recaída é a autoeficácia ("*auto-efficacy*"), este termo pode ser definido como a confiança do paciente em sua capacidade de gerir seus comportamentos e prevenir mais episódios depressivos. A baixa autoeficácia é preditiva para recaída (OR=0,82; IC 95%, 0,72-0,93)[32](B). Além deste fator de risco, adversidades enfrentadas na infância medidas por escalas específicas igualmente se relacionam com maiores taxas de recaída (OR=1,40; IC 95%, 1,04 - 1,89)[32](B).

Os fatores de risco responsáveis pela recaída e recorrência de um episódio depressivo são múltiplos. É papel médico investir do desenvolvimento de boa relação médico-paciente, facilitando e aumentando a adesão ao tratamento medicamentoso, na busca da remissão completa dos sintomas depressivos e na manutenção do tratamento por tempo adequado e satisfatório.

Recomendação

Deve-se buscar a remissão completa de forma sistemática, lembrando-se que há múltiplos fatores de risco para recaída. A cronicidade dos sintomas depressivos relaciona-se com maior possibilidade de recaída[29](A). A descontinuação do antidepressivo nos primeiros seis meses de tratamento aumenta o risco de recaída e recorrência[27](B). Além da não-adesão, a redução da dose de manutenção do antidepressivo aumenta a chance de recaída[30](A).

5. Qual é a melhor abordagem terapêutica medicamentosa para mulheres com depressão puerperal?

O "*puerperal blues*" é um quadro que não necessita de intervenção farmacológica[33](B), mas sinaliza a necessidade de acompanhamento da puérpera, pela possibilidade de desenvolver depressão pós-parto.

A mulher com depressão pós-parto que por algum motivo não fará amamentação, terá tratamento baseado nas diretrizes de tratamento de depressão unipolar[34](A).

A demora no início do tratamento aumenta o tempo do quadro depressivo pós-parto, portanto o tratamento deve ser instituído o mais cedo possível. O não tratamento levará a efeitos deletérios para a mãe, criança e para a família[33](B). O tratamento da depressão pós-parto deve alcançar melhora nos sinais depressivos da mãe e recuperar o vínculo materno-infantil[33](B).

Em alguns casos, a puérpera lactante pode ser relutante em usar antidepressivos, porém esta atitude nem sempre tem fundamento, pois os níveis de alguns destes medicamentos são desprezíveis tanto no leite da mãe quanto no sangue do recém-nascido. Utilizando-se as medicações adequadas não há contraindicação de manter o aleitamento materno durante o tratamento medicamentoso[33,35](B)[36](D). Há segurança no uso de três medicamentos na vigência da lactação: nortriptilina, sertralina e paroxetina[37](A)[35,38,39](B).

A terapêutica farmacológica antidepresssiva isolada com a sertralina e com a nortriptilina assemelhou-se em relação às porcentagens de resposta terapêutica e de remissão da doença, assim como na intensidade dos seus efeitos colaterais. Os níveis séricos dos antidepressivos no leite materno foram indetectáveis ou abaixo dos níveis séricos de segurança, sendo de sertralina (<2 ng/ml) e de nortriptilina (<4 ng/ml)[38](B).

A terapêutica com paroxetina está associada a significativa taxa de remissão do quadro clínico em comparação com placebo (OR=3,5; 95% IC; 1,1 a 11,5; p=0,04)[35](B).

Fluoxetina, citalopram, fluvoxamina e venlafaxina não devem ser utilizados na puérpera lactante, pela inexistência de estudos que asseguram seu emprego neste momento, devido à vida plasmática elevada, ou mesmo pela possibilidade de efeitos adversos no lactente[37](A)[40](B).

Recomendação

Para puérpera lactante recomenda-se o uso de nortriptilina, sertralina e paroxetina[37](A)[35,38,39](B).

A mulher com depressão pós-parto que por algum motivo não fará amamentação poderá utilizar qualquer antidepressivo[34](A).

6. Qual é o impacto da comorbidade com transtornos de ansiedade no tratamento medicamentoso de pacientes com depressão maior?

É relativamente comum a co-ocorrência de transtornos de ansiedade com depressão unipolar e tal fenômeno tem implicações clínicas e terapêuticas. Não confundir com quadros de depressão com manifestações de ansiedade, que serão discutidos mais detalhadamente na diretriz sobre transtorno bipolar.

Mesmo quando o transtorno de ansiedade é leve, há evidência de que a resposta ao tratamento medicamentoso não é tão eficiente - maior latência de resposta e menor atenuação do quadro clínico[41](B). É mais difícil a obtenção de remissão do quadro depressivo quando há comorbidade com transtornos de ansiedade[42](A). Além disso, dentre os fatores que contribuem para pior resposta ao tratamento de depressão unipolar com antidepressivos, o mais forte é a comorbidade com transtornos de ansiedade[43](A).

Para facilitar a leitura e a consulta desta diretriz, os estudos sobre a resposta ao tratamento medicamentoso de depressão unipolar com transtornos de ansiedade comórbidos serão apresentados separadamente para cada transtorno de ansiedade.

Transtorno de pânico

Tanto a sertralina (50 a 100 mg/dia) quanto a imipramina (100 a 200 mg/dia) se mostraram muito efetivas no tratamento de depressão unipolar e transtorno de pânico comórbidos, sendo que a sertralina foi mais bem tolerada e teve menos interrupções do tratamento devido a efeitos colaterais, em estudo duplo-cego de 26 semanas[44](B).

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

Citalopram (dose média de 37,6 mg/dia) mostrou-se eficaz no tratamento da comorbidade de depressão unipolar e transtorno de ansiedade social generalizado em estudo aberto de 12 semanas, no qual a medida de desfecho foi resposta e não remissão[45](B).

Transtorno de ansiedade generalizada

Ainda trabalhando com resposta (melhora de 50% nas escalas utilizadas) como desfecho, a venlafaxina (75 a 225 mg/dia) foi superior à fluoxetina (20 a 60 mg/dia) que, por sua vez,

foi melhor que placebo, em estudo duplo-cego de 12 semanas sobre o tratamento medicamentoso de pacientes com depressão unipolar e transtorno de ansiedade generalizada comórbido[46](B).

Transtorno obsessivo-compulsivo

Nove de 10 casos de comorbidade de depressão unipolar e TOC que não responderam satisfatoriamente a ISRS melhoraram com o acréscimo de antidepressivo de ação noradrenérgica ao esquema terapêutico[47](C).

Em contrapartida, o tratamento com sertralina (até 200 mg/dia), um ISRS, com desipramina (até 300 mg/dia), um antidepressivo noradrenérgico, em estudo controlado de 12 semanas, mostrou que o primeiro foi mais efetivo no controle dos sintomas de pacientes com depressão unipolar e TOC concomitantes[48](B).

Recomendação

Recomenda-se como primeira escolha o uso de antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina no tratamento de quadros de depressão unipolar e transtornos de ansiedade comórbidos[44-45,48](B). A exceção é a comorbidade de transtorno de ansiedade generalizada, na qual a venflaxina se mostrou superior[46](B).

7. Qual é o impacto de comportamento suicida no tratamento medicamentoso de pacientes com depressão maior?

É frequente que a depressão seja acompanhada de ideação e comportamento suicida. O tratamento com antidepressivos proporciona redução rápida e significativa desse sintoma em adultos[49](B).

Em pacientes com sintomas depressivos e risco de suicídio apesar do tratamento medicamentoso com antidepressivos, a associação de risperidona (0,25 a 2 mg/dia) ao esquema terapêutico potencializou a resposta clínica em estudo controlado de oito semanas[50](B).

Há evidência consistente sobre o efeito benéfico do uso prolongado (fase de manutenção) do carbonato de lítio em doses convencionais (litemia de 0,6 a 1,0 mEq/l) na redução das tentativas de suicídio em pacientes com depressão unipolar[51,52](A). Nos estudos incluídos nestas revisões, entretanto, seu efeito terapêutico na prevenção de recaída sintomática não foi avaliado[51](A). Sendo assim, quando se optar pelo uso do lítio ele não deve ser feito isoladamente, mas sim associado a um antidepressivo.

Recomendação

O tratamento com antidepressivos proporciona redução rápida e significativa da ideação e do comportamento suicida[49](B). Em pacientes com depressão e comportamento suicida, recomenda-se o uso de baixas doses de riseperidona[50](B) ou de carbonato de lítio em doses convencionais[52](A).

Conflito de interesse

Guapo VG: Recebeu honorários por apresentação em palestra patrocinada pelas empresas Wyeth e Lundbeck; Recebeu honorários para viagem e inscrição no Congresso da Especialidade patrocinado pela empresa Boehringer Ingelheim.

Referências

1. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. J Clin Psychiatry 1999;60 (Suppl 22):29-34.

2. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. Can J Psychiatry 2004;49(3 Suppl 1):10S-6S.

3. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989;262:914-9.

4. Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. Psychol Med 2003;33:839-45.

5. Dotoli D, Spagnolo C, Bongiorno F, Zanardi R, Serretti A, Smeraldi E, et al. Relapse during a 6-month continuation treatment with fluvoxamine in an Italian population: the role of clinical, psychosocial and genetic variables. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:442-8.

6. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:809-16.

7. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991;52 (Suppl):28-34.

8. Dawson R, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence. J Affect Disord 1998;49:31-44.

9. Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. J Clin Psychiatry 2003;64 (Suppl 15):13-7.

10. Montgomery SA. Long-term treatment of depression. Br J Psychiatry Suppl 1994;(26):31-6.

11. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. J Affect Disord 1993;27:139-45.

12. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36.

13. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008;5:e45.

14. Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. J Affect Disord 1988;14:83-95.

15. Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, et al. A multifaceted

intervention to improve treatment of depression in primary care. Arch Gen Psychiatry 1996;53:924-32.

16. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993;306:683-7.

17. Anderson I. Lessons to be learnt from meta-analyses of newer versus older antidepressants. Adv Psych Treatment 1997;3:58-63.

18. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001851.

19. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1014.

20. Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. Psychiatr Serv 2005;56:1005-11.

21. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev Bras Psiquiatr 2009;31:S7-S17.

22. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. Am J Psychiatry 2006;163:101-8.

23. Gardarsdottir H, van Geffen EC, Stolker JJ, Egberts TC, Heerdink ER. Does the length of the first antidepressant treatment episode influence risk and time to a second episode? J Clin Psychopharmacol 2009;29:69-72.

24. Madsen JW, McQuaid JR, Craighead WE. Working with reactant patients: are we prescribing nonadherence? Depress Anxiety 2009;26:129-34.

25. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry 1998;59:229-32.

26. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003;361:653-61.

27. Gardarsdottir H, Egberts TC, Stolker JJ, Heerdink ER. Duration of antidepressant drug treatment and Its Influence on risk of relapse/recurrence: immortal and Neglected Time Bias. Am J Epidemiol 2009;170:280-5.

28. ten Doesschate MC, Bockting CL, Schene AH. Adherence to continuation and maintenance antidepressant use in recurrent depression. J Affect Disord 2009;115:167-70.

29. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE, Nierenberg AA, et al. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. Am J Psychiatry 2006;163:1542-8.

30. Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, Fava M. Antidepressant dose reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. Psychother Psychosom 2007;76:266-70.

31. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? Am J Psychiatry 2000;157:1501-4.

32. Gopinath S, Katon WJ, Russo JE, Ludman EJ. Clinical factors associated with relapse in primary care patients with chronic or recurrent depression. J Affect Disord 2007;101:57-63.

33. Logsdon MC, Wisner K, Hanusa BH. Does maternal role functioning improve with antidepressant treatment in women with postpartum depression? J Womens Health (Larchmt) 2009;18:85-90.

34. Morrell CJ, Slade P, Warner R, Paley G, Dixon S, Walters SJ, et al. Clinical effectiveness of health visitor training in psychologically informed approaches for depression in postnatal women: pragmatic cluster randomised trial in primary care. BMJ 2009;338:a3045.

35. Yonkers KA, Lin H, Howell HB, Heath AC, Cohen LS. Pharmacologic treatment of postpartum women with new-onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. J Clin Psychiatry 2008;69:659-65.

36. Pearlstein T. Perinatal depression: treatment options and dilemmas. J Psychiatry Neurosci 2008;33:302-18.

37. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. Am J Psychiatry 2004;161:1066-78.

38. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DK, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. J Clin Psychopharmacol 2006;26:353-60.

39. Misri S, Reebye P, Corral M, Milis L. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 2004;65:1236-41.

40. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. J Clin Psychiatry 2004;65:1228-34.

41. Altamura AC, Montresor C, Salvadori D, Mundo E. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study. Int J Neuropsychopharmacol 2004; 7:481-7.

42. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. Arch Gen Psychiatry 2008;65:870-80.

43. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. J Clin Psychiatry 2007;68:1062-70.

44. Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003;64:654-62.

45. Schneier FR, Blanco C, Campeas R, Lewis-Fernandez R, Lin SH, Marshall R, et al. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression. Depress Anxiety 2003;17:191-6.

46. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001;62:523-9.

47. Mancini C, Van Ameringen M, Farvolden P. Does SSRI augmentation with antidepressants that influence noradrenergic function resolve depression in obsessive-compulsive disorder? J Affect Disord 2002;68:59-65.

48. Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, et al. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 2000;57:76-82.

49. Mulder RT, Joyce PR, Frampton CM, Luty SE. Antidepressant treatment is associated with a reduction in suicidal ideation and suicide attempts. Acta Psychiatr Scand 2008;118:116-22.

50. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 2008;69:1228-336.

51. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. Am J Psychiatry 2005;162:1805-19.

52. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2007;68:380-3.